



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07179426 A**(43) Date of publication of application: **18.07.95**

(51) Int. Cl.

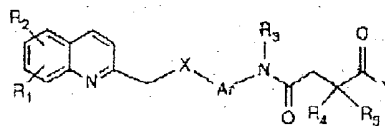
C07D215/12**A61K 31/47****A61K 31/47****C07D215/14****C07D215/16****C07D221/06****C07D221/16**(21) Application number: **06217475**(22) Date of filing: **12.09.94**(30) Priority: **10.09.93 EP 93 93810645**(71) Applicant: **CIBA GEIGY AG**(72) Inventor: **VON SPRECHER ANDREAS
BECK ANDREAS
GERSPACHER MARC**(54) **QUINOLINE COMPOUND**

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

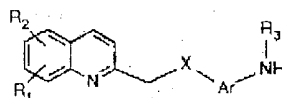
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a novel quinoline compound exhibiting valuable pharmacological properties, particularly effective as a leucotriene antagonist and useful for the treatment of allergic symptoms and diseases and inflammatory diseases.

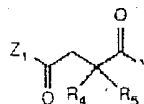
CONSTITUTION: There is provided a compound of formula I [wherein R_1 and R_2 are each H, an alkyl, a halogen, OH, an alkoxy, SH, an alkylthio, NH_2 , NO_2 , an acyl or the like, or together form $(CH_2)_m$ (wherein (m) is 3-5); R_3 is H, an alkyl, a carboxyalkyl, a phenylalkyl, an aminocarbonylphenylalkyl, an alkyl substituted with $NHSO_2R$ (wherein R is an alkyl, an aryl or the like); R_4 and R_5 are each an alkyl or together form $(CH_2)_n$ (wherein (n) is 3-5); X is O, S, SO, SO_2 ; Ar is 1,3-phenylene or 2,7-naphthylene; Y is OH, an alkoxy, NH_2 or a mono- or a di-alkyl amino], e.g. 4-[3-(2-quinolinylmethoxy)phenylamino]-2,2-diethyl-4-oxobutyrlic acid. The compound is obtained by the reaction of a compound of formula II with a compound of formula III.



I



II



III

(19)【発行国】日本国特許庁(JP)
 (12)【公報種別】公開特許公報(A)
 (11)【公開番号】特開平7-179426
 (43)【公開日】平成7年(1995)7月18日
 (54)【発明の名称】キノリン化合物
 (51)【国際特許分類第6版】

C07D215/12
 A61K 31/47 ABE
 ABF
 C07D215/14
 215/16
 221/06
 221/16

【審査請求】未請求

【請求項の数】16

【出願形態】OL

【全頁数】24

(21)【出願番号】特願平6-217475

(22)【出願日】平成6年(1994)9月12日

(31)【優先権主張番号】93810645:7

(32)【優先日】1993年9月10日

(33)【優先権主張国】ドイツ(DE)

(71)【出願人】

【識別番号】390023146

【氏名又は名称】チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト

【氏名又は名称原語表記】CIBA-GEIGY AKTIENGESELLSCHAFT

【住所又は居所】スイス国 4002 バーゼル クリベックシュトラッセ 141

(72)【発明者】

【氏名】アンドレアス フォン スプレッヒャー

【住所又は居所】スイス国, 4104 オベルビル, ネルケンベーク 1

(72)【発明者】

【氏名】アンドレアス ベック

【住所又は居所】ドイツ連邦共和国, 79108 フライブルク, ロイテバッハガッセ 40

(72)【発明者】

【氏名】マルク ゲルスパッヒャー

【住所又は居所】スイス国, 5200 ブルック, ブッヘンベーク 15

(74)【代理人】

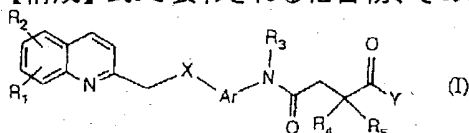
【弁理士】

【氏名又は名称】石田 敬(外3名)

(57)【要約】(修正有)

【目的】キノリン化合物を提供する

【構成】式Iで表わされる化合物、その製造方法ならびに当該化合物を含有する医薬組成生物。



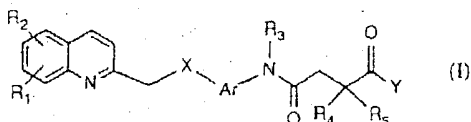
【例えば4-〔3-(2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ〕-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸】

【効果】式Iで表わされる化合物は、価値ある薬理特性を有しそしてロイコトリエン アンタゴニストとして特に有効である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】次式I:

【化1】



(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、ハロー低級アルキル、アリール低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アシルオキシ、メルカプト、低級アルキル(ーチオ、ースルフィニル又はースルホニル)、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノであるか、又はR1 およびR2 は共に一緒になって $-(CH_2)_m-$ (式中、mは3, 4又は5である)を形成し、

R3 は水素、低級アルキル、(カルボキシー、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノ)低級アルキル、フェニル低級アルキル、(カルボキシー、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノ)フェニル低級アルキル(これはフェニル環において低級アルコキシにより更に置換されることができる); 又は基 $-NHSO_2 R$ (基中、Rは低級アルキル、ハロー低級アルキル又はアリールである)により置換されている低級アルキルであり、

R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって $-(CH_2)_n-$ (式中、nは3, 4, 5又は6である)を形成し、

XはO, S, SO又はSO₂であり、

Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノである)で表わされる化合物又はその塩。

【請求項2】式I(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、ハロー低級アルキル、フェニル低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルキル(ーチオ、ースルフィニル又はースルホニル)、ニトロ、低級アルカノイル又はシアノであるか、又はR1 およびR2 は共に一緒になって $-(CH_2)_3-$ 又は $-(CH_2)_4-$ を形成し、

R3 は水素、低級アルキル、カルボキシー低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、(カルボキシー又は低級アルコキシカルボニル)フェニル低級アルキル(これはフェニル環において低級アルコキシにより更に置換されることができる); 又は基 $-NHSO_2 R$ (基中、Rは低級アルキル、(トリフルオロメチル、フェニル、低級アルキルフェニル又は低級アルケニルオキシフェニルである)により置換されている低級アルキルであり、

R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって $-(CH_2)_4-$ 又は $-(CH_2)_5-$ を形成し、

XはO, S, SO又はSO₂であり、

Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノである)である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】式I(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル(ーチオ、ースルフィニル又はースルホニル)、ニトロ又はシアノであり、R3 は水素、低級アルキル、カルボキシー低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル又は(カルボキシー又は低級アルコキシカルボニル)フェニル低級アルキルであり、R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって $-(CH_2)_4-$ 又は $-(CH_2)_5-$ を形成し、XはO, S, SO, 又はSO₂であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノである)で表わされる、請求項1記載の化合物又はその塩。

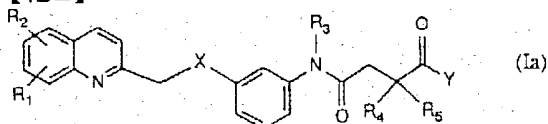
【請求項4】式I(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ニトロ又はシアノであり、R3 は水素、低級アルキル、カルボキシー低級アルキル、又はカルボキシフェニル低級アルキルであり、R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって $-(CH_2)_4-$ 又は $-(CH_2)_5-$ を形成し、XはO, S, SO, 又はSO₂であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、アルコキシ、又はアミノである)で表わされる、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項5】式I(式中、R1 は水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ニトロ又はシアノであり、R2 およびR3 は水素であり、R4 およびR5 は各々互いに独立にC1~C3 アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって $-(CH_2)_4-$ 又は $-(CH_2)_5-$ を形成

し、XはO又はSであり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシである)で表わされる、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項6】次式Ia:

【化2】



(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、塩素又はフッ素であり、R3 は水素であり、R4 およびR5 はエチルであり、XはOであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ又はアミノである)で表わされる、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容され得る塩。

【請求項7】次式Ia(式中、R1 は水素、塩素又はフッ素であり、R2は水素又はフッ素であり、R3 は水素であり、R4 およびR5 はエチルであり、XはOでありそしてYはヒドロキシである)で表わされる、請求項6記載の化合物又はその医薬として許容され得る塩。

【請求項8】4-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸である、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項9】4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチルオキソ酪酸である、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項10】4-[3-(7-トリフルオロメチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸である、請求項1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

【請求項11】請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物および少なくとも1種の医薬として許容され得る担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項12】動物又は人体の治療的処置に対する方法において使用するための請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

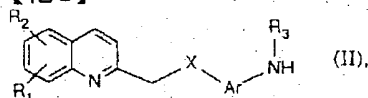
【請求項13】ロイコトリエン(leukotrienes)の阻害に应答する疾患の治療に使用するための請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】医薬組成物の製造における、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項15】アレルギーおよび炎症プロセスの治療用医薬組成物の製造における、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物の使用。

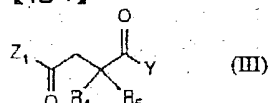
【請求項16】請求項1記載の式Iの化合物の製造方法であって、(a)次式II:

【化3】



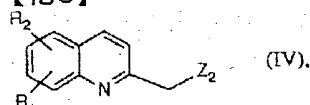
(式中、R1, R2, R3, XおよびArは式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物を、次式III:

【化4】



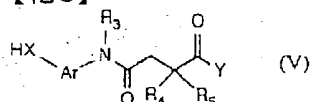
(式中、基-COZ1 はカルボキシ又は反応性カルボキシ誘導体でありそしてR4, R5 およびYは式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物と反応させるか、又は(b)次式IV:

【化5】



(式中、Z2 は離核性離脱基でありそしてR1 およびR2 は式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物を次式V:

【化6】



(式中、R3, R4, R5, X, ArおよびYは式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物又はその塩と反応させ、

次いで、所望により式Iの得られた化合物を式Iの別種の化合物に変換するか、および／又は所望により得ることのできる塩を遊離化合物又は別種の塩に変換し、および／又は塩形成性を有する式Iの得ることのできる遊離化合物を塩に変換する、前記製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

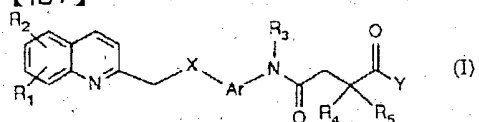
【産業上の利用分野】本発明は、キノリン化合物に関する。

【0002】

【課題を解決するための手段】本発明は、次式I:

【0003】

【化7】



【0004】(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、ハロー低級アルキル、アリーール低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、アリーール低級アルコキシ、アシルオキシ、メルカプト、低級アルキル(ーチオ、ースルフィニル又はースルホニル)、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノであるか、又はR1 およびR2 は共に一緒になって $-(CH_2)_m-$ (式中、mは3, 4又は5である)を形成し、R3 は水素、低級アルキル、(カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノ)低級アルキル、フェニル低級アルキル、(カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノ)フェニル低級アルキル(これはフェニル環において低級アルコキシにより更に置換されることが出来る);又は基-NH SO_2 R(基中、Rは低級アルキル、ハロー低級アルキル又はアリーールである)により置換されている低級アルキルであり、R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって $-(CH_2)_n-$ (式中、nは3, 4, 5又は6である)を形成し、XはO, S, SO又はSO $_2$ であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノである)で表わされる化合物又はその塩、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を含んでなる医薬組成物、およびヒト又は動物体の治療的処置における、又は医薬組成物の製造におけるこれらの化合物の使用に関する。

【0005】本発明の範囲内において、以前および以後において用いられる一般的語句は好ましくは次の意味を有する: 語句「低級」は7個を含めた7個まで、および特に4個を含めた4個までの炭素原子を有する基を表わす。低級アルキルは、例えばn-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル又はn-ヘプチル、好ましくはエチルおよび特にメチルである。

【0006】C1 ~ C3 アルキルはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルである。R4 およびR5 の意味としての低級アルキルは好ましくはエチルである。ハロー低級アルキルは、例えばトリフルオロメチルである。シクロアルキルは、好ましくはC3 ~ C8 -および特にC5 ~ C6 -アルキルでありこれはそれが3~8員および5員又は6員の炭素原子をそれぞれ含有するものと意図される。しかし、シクロアルキルは又、例えば低級アルキルにより置換されていてもよい。

【0007】ハロゲンは、特に塩素又は臭素、又はより特にフッ素であるが、ヨウ素であってもよい。アシルは、例えば低級アルカノイルであり;低級アルカノイルは、例えばアセチル、プロピオニル又はピバロイルであるが、しかし例えばホルミルであってもよい。

【0008】アミノカルボニルは基-CONH $_2$ である。もしもR1 およびR2 が共に一緒になって二価の基 $-(CH_2)_m-$ を形成する場合、この二価の基は好ましくは(例えば6, 7-シクロペンタノキノリニルの如き)フェニル環の2個のビシナル炭素原子に結合する。もしもR4 およびR5 が共に一緒になって二価の基 $-(CH_2)_n-$ を形成する場合、該二価の基は2回同じ炭素原子に結合し、その結果シクロアルカンが形成される。

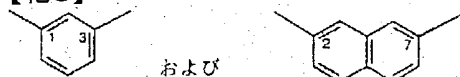
【0009】アリーールは、例えば未置換であるか又は置換されたフェニルである。アリーールは好ましくは、未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル、シアノ、低級アルカノイル、ベンゾイルおよび低級アルキルスルホニルから成る群から選ばれた1個又はそれ以上、特に1個又は2

個の置換基により置換されたフェニルである。アリールは特に未置換であるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルにより置換されたフェニルであり、そしてより特にフェニルである。

【0010】1, 3-フェニレンおよび2, 7-ナフタレンは二価の基:

【0011】

【化8】



【0012】である。式Iの化合物の塩は、特に医薬として許容され得る塩、より特に塩基との塩、例えば対応するアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム又はマグネシウム塩、医薬として許容され得る遷移金属塩、例えば亜鉛又は銅塩、又はアンモニア又は有機アミンとの塩、例えば環式アミン、例えばモノー、ジー又はトリー低級アルキルアミン、例えばヒドロキシー低級アルキルアミン、例えばモノー、ジー又はトリーヒドロキシー低級アルキルアミン、ヒドロキシー低級アルキル-低級アルキルアミン又はポリヒドロキシー低級アルキルアミンである。環式アミンは、例えばモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン又はピロリジンである。モノー低級アルキルアミンとしては、例えばエチルーおよびn-ブチルーアミンが適当であり、ジ-低級アルキルアミンとしては、例えばジエチルーおよびジイソプロピルーアミンが適当でありそしてトリ-低級アルキルアミンとしては、例えば、トリメチルーおよびトリエチルーアミンが適当である。対応するヒドロキシー低級アルキルアミンは、例えばモノー、ジ-およびトリ-エタノールアミンであり、ヒドロキシー低級アルキル-低級アルキルアミンは、例えばN, N-ジメチルアミノ-およびN, N-ジエチルアミノ-エタノールであり、ポリヒドロキシー低級アルキルアミンとしては例えばグルコサミンが適当である。幾つかの場合、酸付加塩も又、例えば強無機酸、例えば鉱酸、例えば硫酸、リン酸又はハロゲン化水素酸を用い、強有機カルボン酸、例えば低級アルカンカルボン酸、例えば酢酸、例えば飽和又は不飽和二カルボン酸、例えばマロン酸、マレイン酸又はフマル酸又は例えばヒドロキシカルボン酸、例えば酒石酸又はクエン酸を用い、又はスルホン酸、例えば低級アルカン-又は未置換もしくは置換ベンゼンスルホン酸、例えばメタン-又はp-トルエンスルホン酸を用いて形成され得る。酸性基、例えばカルボキシ、および塩基性基、例えばアミノを有する式Iの化合物は、例えば分子内塩の形態で、すなわち双性イオンの形態で存在することができ、又は分子の一部は分子内の形態でよくそして他の部分は通常の塩の形態であってよい。医薬的用途に適さない塩も又、含まれる。何故ならばそれらは遊離の式Iの化合物およびその医薬として許容され得る塩の単離又は精製に対し使用できるからである。

【0013】式Iの化合物は、価値ある薬理学的性質、特にロイコトリエン(leukotrienes)に関し著しい拮抗作用を示す。例えば、試験管内において約0.0001~約0.05 μ mol/lのIC₅₀値をもって、それらはロイコトリエンD₄ (LTD₄)により誘発されたモルモットの小腸の収縮を阻止する。LTD₄-拮抗として言及されるその活性は、例えば合成ロイコトリエンD₄ (カリウム塩の形で)を用い、器官浴中[標準法: 1gの荷重でオキカーボン(oxycarbon) (酸素と二酸化炭素の混合物)で通気しながら38°Cのトロイド(Tyrode's)溶液]モルモットの回腸区において収縮を誘発させ次いでこれらの収縮を等張的に記録することにより実験的に証明される。試験化合物により収縮の抑制の程度は、2分間の予備インキュベーション後IC₅₀値の形で決定され、IC₅₀値は試験化合物が50%だけ減少せしめられる濃度である。

【0014】

【表1】

表: 薬理学的結果、試験管内LTD₄-拮抗

例番号の化合物	試験管内LTD ₄ -拮抗 モルモットの回腸 IC ₅₀ (μ M)
1	0.00094
2	0.00078
3	0.00024
16	0.00048

【0015】式Iの化合物はまた、生体内において秀れた活性を示す。例えばエーロゾールの形態で試験化合物を投与後、モルモットについての気管支痙攣標準試験において、LTD₄に関し顕著な拮抗効果が認められる(約0.0003~約0.05% w/w 噴霧/分のED₅₀)。この試験モデルにおいて、麻酔をかけたモルモット(ウレタン1.4g/kg)をプレシモグラフィに取りつける。食道圧および呼吸流を適当なコンピューターサポートを用い種々の肺の因子、例えばコンプライアンスに変換する。短い安定化段階後、試験化合物をモノ-

ハン(Monaghan)超音波噴霧装置を用いて投与する。エーロゾル生成物(ビヒクル又は有効成分)を気管カニューレを介して自発的に呼吸する動物により1分間吸入させる。コンプライアンスにおける減少は、LTD4により誘発された気管支収縮の激しさの尺度として役立つ。処置群の平均値を、対照動物の平均値と比較する。試験化合物の活性を次式に従って計算する:

$$(100 - \text{コンプライアンス組成物}) \cdot 100$$

$$\% \text{抑制} = 100 - \frac{(100 - \text{コンプライアンス組成物}) \cdot 100}{(100 - \text{コンプライアンス対照})}$$

そしてIC50値を線状回帰分析により測定する。

【0016】式Iの化合物は経口投与した場合特に有効であり、高程度の有効性および長期間の有効性により特徴づけられる。例えば、試験化合物を、気管支痙攣標準試験において前記した手順と同じ実験手順を用い、胃チューブを用い動物にメチルセルロースの懸濁液の形態で投与する。8時間までの処置時間で、LTD4によりもたらされた気管支収縮の著るしい減少が約0.003~1.0mg/kgの範囲内で観察される。

【0017】式Iの化合物はまた、例えばそれらを経口投与した場合、ロイコトリエン E4 (LTE4)により誘発される気管支痙攣のケースにおいて秀れた効果を示す。8時間までの処置時間で、強い作用が約0.001~1.0mg/kg p. o. の範囲内で再び観察される。従って、式Iの化合物はロイコトリエンの活性が病理学的状態を引き起す全ての場合において、治療的に使用でき、式Iの化合物はこれらの状態を軽減又は除去する。ロイコトリエンは、特にアレルギーおよび炎症過程の発生において重要な役割を演じている。従って、式Iの化合物は、例えばアレルギー症状および疾患、例えば特にぜん息、しかし又は例えば枯草熱又は肺障害疾患の治療において例えば抗アレルギー剤として使用できる。式Iの化合物はまた、例えば肺および他の器官の炎症疾患、例えば嚢胞性線維症又は成人呼吸困難症候群および又、例えば乾癬、大腸炎潰瘍、クローズ(Crohn's)疾患、敗血性ショック又は眼の炎症疾患の治療において使用できる。

【0018】本発明は、特に式I(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、ハロー低級アルキル、アリール低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ、アシルオキシ、メルカプト、低級アルキル(一チオ、一スルフィニル又は一スルホニル)、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノであり、R3 は水素、低級アルキル、(カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノ)低級アルキル、フェニル低級アルキル、(カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル又はシアノ)フェニル低級アルキル、又は基-NHSO2 R(基中、Rは低級アルキル、ハロー低級アルキル又はアリールである)により置換されている低級アルキルであり、R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって-(CH2)4-又は-(CH2)5-を形成し、XはO, S, SO又はSO2 であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノである)の化合物又はその塩に関する。

【0019】本発明は、好ましくは式I(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、ハロー低級アルキル、フェニル低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロー低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、低級アルキル(一チオ、一スルフィニル又は一スルホニル)、ニトロ、低級アルカノイル又はシアノであるか、又はR1 およびR2 は共に一緒になって-(CH2)3-又は-(CH2)4-を形成し、R3 は水素、低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル、(カルボキシ又は低級アルコキシカルボニル)フェニル低級アルキル、これはフェニル環において低級アルコキシにより更に置換されることができる；又は基-NHSO2 R(基中、Rは低級アルキル、(トリフルオロメチル、フェニル、低級アルキルフェニル又は低級アルケニルオキシフェニルである)により置換されている低級アルキルであり、R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって-(CH2)4-又は-(CH2)5-を形成し、XはO, S, SO又はSO2 であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ低級アルキルアミノである)である化合物およびその塩に関する。

【0020】本発明は、好ましくは式I(式中、R1 およびR2 は各々互いに独立に水素、低級アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル(一チオ、一スルフィニル又は一スルホニル)、ニトロ又はシアノであり、R3は水素、低級アルキル、カルボキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、N, N-ジ低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル又は(カルボキシ又は低級アルコキシカルボニル)フェニル低級アルキルであり、R4 およびR5 は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR4 およびR5 は共に一緒になって-(CH2)4-又は-(CH2)5-を形成し、XはO, S, S

O, 又はSO₂であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ-低級アルキルアミノである)である化合物およびその塩に関する。

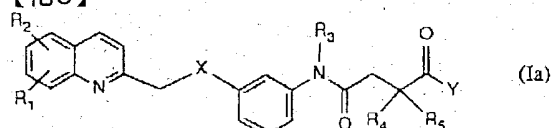
【0021】本発明はより特に、式I(式中、R₁ およびR₂ は各々互いに独立に水素、低級アルキル、トルフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ニトロ又はシアノであり、R₃ は水素、低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、又はカルボキシフェニル-低級アルキルであり、R₄ およびR₅ は各々互いに独立に低級アルキルであるか、又はR₄ およびR₅ は共に一緒になって-(CH₂)₄-又は-(CH₂)₅-を形成し、XはO, S, SO, 又はSO₂であり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルキル又はアミノである)の化合物又はその塩に関する。

【0022】本発明はより特に、式I(式中、R₁ は独立に水素、低級アルキル、トルフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、ニトロ又はシアノであり、R₂ およびR₃ は水素であり、R₄ およびR₅ は各々互いに独立にC₁~C₃ アルキルであるか、又はR₄ およびR₅ は共に一緒になって-(CH₂)₄-又は-(CH₂)₅-を形成し、XはO又はSであり、Arは1, 3-フェニレン又は2, 7-ナフチレンであり、そしてYはヒドロキシである)の化合物又はその塩として許容し得る塩に関する。

【0023】式Iの化合物の内特に好ましい群は、次式Ia:

【0024】

【化9】



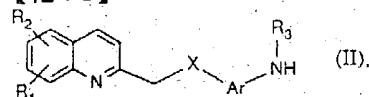
【0025】(式中、R₁ およびR₂ は各々互いに独立に水素、塩素又はフッ素であり、R₃ は水素であり、R₄ およびR₅ はエチルであり、XはOであり、そしてYはヒドロキシ、低級アルコキシ又はアミノである)で表わされる、化合物又はその塩として許容され得る塩を含んでなる。式Ia(式中、R₁ は水素、塩素又はフッ素であり、R₂ は水素又はフッ素であり、R₃ は水素であり、R₄ およびR₅ はエチルであり、XはOでありそしてYはヒドロキシである)の化合物又はその塩として許容され得る塩が特に好ましい。

【0026】本発明は特に実施例に記載される特定の化合物およびその塩に関する。式Iの化合物は、自体公知の方法、例えば次の如く調製できる:

(a) 次式II:

【0027】

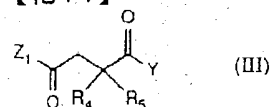
【化10】



【0028】(式中、R₁, R₂, R₃, XおよびArは式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物を、次式III:

【0029】

【化11】

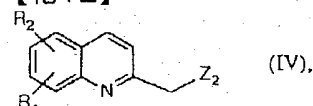


【0030】(式中、基-COZ₁ はカルボキシ又は反応性カルボキシ誘導体でありそしてR₄, R₅ およびYは式Iに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物と反応させるか、又は

(b) 次式IV:

【0031】

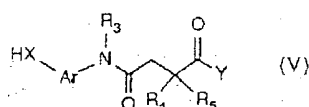
【化12】



【0032】(式中、Z₂ は離核性離脱基でありそしてR₁ およびR₂ は式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物を次式V:

【0033】

【化13】



【0034】(式中、R₃、R₄、R₅、X、ArおよびYは式IIに対して定義された意味と同じである)で表わされる化合物又はその塩と反応させ、次いで、所望により式Iの得られた化合物を式Iの別種の化合物に変換するか、および／又は所望により得ることのできる塩を遊離化合物又は別種の塩に変換し、および／又は塩形成性を有する式Iの得ることのできる遊離化合物を塩に変換する。

方法(a): 方法(a)に従った反応は一級又は二級芳香族アミンの自体公知のアシル化に対応する。

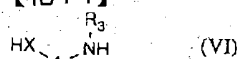
【0035】反応性カルボキシ誘導体-COZ1は、例えばハロゲン化カルボン酸、例えば酸塩化物、カルボン酸イミダゾール、カルボン酸無水物又は反応性カルボン酸エステル、例えばp-ニトロフェニルエステルである。式I(式中、Y=OH)の化合物の製造するため、式IIIの化合物として分子内無水物を用いることも有利に可能であり、そのような分子内酸無水物は式III(式中、基Z1およびYは一緒になって-O-橋を形成する)の化合物に対応する。それは例えば塩化オキサリル又は塩化アセチルとの反応により対応するジカルボン酸から製造できる。

【0036】式I(式中、Yは低級アルコキシである)の化合物、特に多くの意味を有する基R₃(R₃は低級アルキル又は置換低級アルキルである)を有する化合物を製造する好都合な方法は、例えばN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩と4-ジメチルアノミピリジンの存在下、式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させることを含んでなる。

【0037】式II(式中、XはO、又はSである)の化合物は、例えば式IVの化合物を式VI

【0038】

【化14】



【0039】(式中、XはO又はSである)の化合物を反応させる(方法(b)参照)ことによって得られる。式II(式中、XはSO又はSO₂である)の化合物は、例えば当量又は過剰の有機過酸例えばm-クロロ過安息香酸又はペルオキシド、例えば第三ブチルペルオキシド又はクメンヒドロペルオキシドを用い、式II(式中、XはSである)の対応する化合物の制御された酸化により好都合に得られる。

【0040】スルホキシド(X=SO)の酸化は、モラルチタン錯体を用い、例えばTi(O-イソプロピル)₄/酒石酸ジエチルエステル/水を用い、エナンチオ区別的に行うこともできる。式IIIの化合物は、自体公知であるか又は公知化合物に準じて製造される。

方法(b): 方法(b)は、式I(式中、XはO又はSである)の化合物を製造するため好ましく用いられる。式Vのヒドロキシー又はメルカプト-アリール化合物は、式IVのキノリンメチル誘導体を用い自体公知の方法でアルキル化される。

【0041】式IVの化合物において、離核性脱離基Z₂は例えばハロゲン、特に臭素、ヨウ素又は塩素、又はスルホニルオキシ、例えばメチルー又はp-トルエンスルホニルオキシである。式IVの化合物は自体公知の方法で、例えば対応するメチルキノリンから、例えばN-ブロモスクシンイミドを用いる、例えばハロゲン化により得られる。

【0042】式Vの化合物は、例えば方法(a)における式Iの化合物に準じて得られ、式VIの化合物(方法(a)参照)は式IIの化合物の代りに出発物質として用いられる。式Iの化合物は又式Iの別の化合物に変換できる。例えば、式I(式中、R₃は水素である)の化合物はアミド窒素でアルキル化され式I(式中、R₃は低級アルキル又は置換低級アルキルである)の化合物を支える。反応は、適当な塩基、例えばNaH又はナトリウムメトキシドの存在下、アルキル化剤、例えば化合物R₃-Z₃(式中、Z₃は離核性基、例えばハロゲン、特に臭素、ヨウ素又はスルホニルオキシ、例えばメチルー又はp-トルエンスルホニルオキシであり、そしてR₃は式Iで定義された意味である)を用いて行うことができる。

【0043】式I(式中、XはSO(スルフィニル)又はSO(スルホニル)である)の化合物は、好ましくは、例えば当量又は過剰の有機過酸、例えばm-クロロ過安息香酸、又は過酸化物、例えば第三ブチルペルオキシド又はクメンヒドロペルオキシドを用い、式I(式中、XはSである)の対応する化合物の制御された酸化により得られる。

【0044】式Iのカルボン酸、すなわち式I(式中、YはOHである)の化合物は、自体公知の方法により式I(式中、Yは低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ又はジ-低級アルキルアミノである)の対応するカルボン酸誘導体に変換できる。反対に、言及したカルボン酸誘導体は、自体公知の方法により、例えば50℃の温度で、例えばLiOH/テトラヒドロフラン/水/メタノールとの反応により式Iの遊離カルボン酸に変換できる。更に、例えば式I(式中、Yは低級アルコキシである)の化合物は、例えばアンモニア、アルキルアミン又はジアルキルアミンとの反応により式I(式中、Yはアミノ、低級アルキルアミノ又はジアルキルアミノである)の対

応するカルボン酸誘導体に変換できる。

【0045】もしも如何なる中間体が妨害性反応基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノを含んでなる場合、これらの基は容易に除去できる保護基により一時的に保護され得る。適当な保護基の選択並びに該保護基が導入されおよび除去される方法は、自体公知でありそして例えば J. F. W. マクミー, *Protective Groups in Organic Chemistry*, プレナム社, ロンドン, ニューヨーク 1973年に記載されている。

【0046】式Iの化合物の塩は自体公知の方法で得られる。例えば、化合物Iの酸付加塩は適当な酸又は適当なイオン交換剤で処理することにより得られ、そして塩基を有する塩は適当な塩基又は適当なイオン交換剤で処理することにより得られる。式Iの化合物の塩は、常法により式Iの遊離化合物に変換できる。酸付加塩は、例えば適当な塩基試剤又は適当なイオン交換剤で処理することにより式Iの遊離化合物とされ、そして塩基との塩は、例えば適当な酸又は適当なイオン交換剤で処理することにより式Iの遊離化合物に変換できる。

【0047】化合物Iの塩は自体公知の方法で化合物Iの別の塩に変換でき、酸付加塩は、形成される無機塩、例えば塩化銀が不溶でありそして従って反応混合物から排出される適当な溶剤中、適当な金属塩、例えば酸のナトリウム、バリウム又は銀塩を用い、例えば酢酸銀を用い、無機酸の塩、例えば塩酸塩を処理することにより、例えば別の酸付加塩に変換できる。

【0048】手順および反応条件に応じ、塩形成性を有する化合物とは遊離形又は塩の形で得ることができる。遊離形の式Iの化合物とそれらの塩の形の化合物との間に密接な関係があることを考慮すれば、本明細書中遊離化合物I又はそれらの塩への言及は、適当でかつ適切な場合、それぞれ対応する塩又は遊離化合物Iを含むものと理解すべきである。

【0049】塩形成化合物の塩を含めた式Iの化合物はそれらの水和物の形で得ることもできおよび／又は他の溶剤、例えば固体形で存在する化合物の結晶化に対して使用できる溶剤を含むことができる。選ばれる出発物質および手順に応じ、化合物Iおよびそれらの塩は可能な異性体の一の形で又は該異性体の混合物の形で得ることができる。得ることのできる純粋な異性体は、例えばジアステレオ異性体であってよい。従って、異性体の混合物は、例えばジアステレオ異性体の混合物であってよい。プロセスに従い又は他の方法で得ることのできる遊離形又は塩の形の化合物Iの異性体の混合物は、常法によりそれらの成分に分離できる。例えばそれらは成分間の物理化学的性質の差異に基づき、分別結晶、蒸留および／又はクロマトグラフィーの公知方法で分離できる。より活性な異性体が、好都合に単離される。

【0050】本発明は又、プロセスの任意の工程で中間体として得られる化合物を出発物質として用いそして残りの工程を行うか又は出発物質を誘導体又は塩の形で用いるか又は、特に反応条件下で形成するようなプロセスのそれらの形態に関する。本発明の方法において、各々の場合遊離形又は塩の形にあるそれらの出発物質および中間体を用いることが好ましく、これは特に好ましいものとして導入部で述べた式Iの化合物又はその塩を形成する。本発明は又式Iの化合物又はその塩の製造のための各々の場合遊離形又は塩の形にある新規出発物質および中間体、それらの使用およびそれらの製法に関し、種々のRは化合物Iで定義された意味である。

【0051】本発明は又、アレルギー症状および疾患の治療において、好ましくは医薬として許容され得る組成物において、特に人又は動物の治療方法における化合物Iおよびそれらの医薬として許容され得る塩およびそのような治療方法に関する。本発明は又有効成分として化合物I又はその医薬として許容し得る塩を含んでなる医薬組成物およびその製法に関する。これらの医薬組成物は経腸、例えば経口および直腸投与用、非経口投与、局所投与および特に温血動物、特にヒトに吸入することによる投与用組成物であり、この組成物中に有効成分は単独又は通常の医薬賦形剤と共に存在する。医薬組成物(%基準)は、例えば約0.001%~100%、好ましくは約0.1%~約50%の有効成分を含んでなる。

【0052】経腸又は非経口投与用の医薬組成物は、例えば単位用量形態の組成物、例えば錠剤、カプセル剤又は坐剤およびアンプル剤である。これらは自体公知方法により、例えば通常の混合、造粒、糖皮かけ、溶解又は凍結乾燥方法により製造される。例えば経口投与用医薬製剤は、有効成分と固体担体を一緒にし、所望により得られた混合物を造粒し次いで所望により又は必要により適当な賦形剤を添加後、混合物又は顆粒を加工して錠剤又は糖剤コアを形成する。

【0053】適当な担体は、特に充てん剤、例えばラクトース、スクロース、マニトールもしくはソルビトール、セルロース製品および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、更に結合剤、例えばとうもろこし、小麦、米を用いたデンプンペーストもしくはポテトデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、所望により、崩壊剤、例えば上述のデンプン、更にカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。補助剤は、特に流動調整剤および潤滑剤、例えばケイ酸、タルク、ステアリン酸、もしくはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムおよび／またはポリエチレングリコールである。糖被錠剤コアには、所望により腸溶皮が設けられ、特にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリ

ドン、ポリエチレングリコールおよび／又は酸化チタンを含有する濃厚糖液、適当な有機溶剤もしくは溶剤混合物の塗布溶液を用いて適当なコーティングが設けられ、あるいはまた腸溶皮の製造に対しては、適当なセルロース製品、例えばアセチルセルロースフタレートもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液が用いられる。例えば異なる用量の有効成分を同一視もしくは示すため、染料もしくは顔料が、錠剤もしくは糖剤コーティングに添加できる。

【0054】他の経口投与医薬製剤は、ゼラチンから造られる乾燥充填カプセル剤であり、更にまたゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールもしくはソルビトールから造られる軟密閉カプセルである。乾燥充填カプセル剤は、顆粒の形態、例えば充てん剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプンおよび／または滑剤例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムおよび所望により安定化剤との混合物中に有効成分を含有する。軟カプセル剤中に、有効成分は好ましくは適当な液体、例えば脂肪油、パラフィン油もしくは液体ポリエチレングリコール中に懸濁もしくは溶解され、また安定剤を加えることもできる。

【0055】可能な直腸医薬製剤は、例えば坐剤であり、これは有効成分と坐剤基材との組み合わせからなる。適当な坐剤基材は、例えば中性もしくは合成トリグリセリド、パラフィン炭水素、ポリエチレングリコールもしくは高級アルカノールである。更に有効成分と基材物質の組合せを含有するゼラチン直腸カプセル剤も使用できる。適当な、基材物質は、例えば液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン系炭化水素である。

【0056】非経口投与用の適当な製剤は、特に水溶性の形態、例えば水溶性塩中に有効成分を溶解した水性溶液であり、更にまた適当な親油性溶剤もしくはビヒクル、例えば脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、又は粘度増加物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／またはデキストランおよび所望により安定剤を含有する水性注入懸濁液を用いた例えば適当な油性注入懸濁液の如き有効成分の懸濁液である。

【0057】局所投与用医薬組成物は、例えば皮膚の局所治療用であり、ローション、クリームおよび軟こう、すなわち液体又は半固体水中油型又は油中水型エマルジョン、非水性脂肪軟こう、ペースト、すなわち分泌吸収粉末成分を有するクリームおよび軟こう、水性であるゲルでありこれらは低含量の水分を有するか又は水分を有さずそして膨潤性、ゲル形成物質を含んでなる、フォーム、すなわち加圧容器から投与されるエアゾール形の水中油型エマルジョン、および水性エタノール塩基を有するチンキ剤であり、これらの各々は更に通常の医薬賦形剤、例えば保存剤を含むことができる。眼の治療に対して適当なものは、例えば点眼剤であり、これは殺菌水性又は油性溶液中に有効成分を含んでなり、そして殺菌形で同様に好ましく造られる点眼軟こうである。

【0058】鼻の局所投与に適するものは、気道の治療に対し以下に記載されるものに類似のスプレー剤、外鼻孔を通して急速に吸収することにより投与される粗い粉末および特に水性又は油性溶液に有効成分を含んでなる点鼻剤である。頬腔の局所投与に適するものは、例えば糖およびアラビアゴム又はトラガントゴムから形成される不活性物体中に有効成分を含んでなるロゼンジおよびトローチであり、これは香味剤を添加できる。局所投与用の医薬組成物の製造は、自体公知の方法により、有効成分を医薬賦形剤と混合することにより、例えば必要なら有効成分を塩基中又はその一部中に溶解又は懸濁させることによって行うことができる。有効成分が液体相の一つに溶解されているエマルジョンの製造に対し、有効成分を乳化する前に該相に一般的に溶解し、有効成分がエマルジョン中に懸濁されている懸濁液の製造に対し、有効成分を乳化後塩基の一部と混合し次いで配合物の残りを加える。

【0059】吸収による投与用の医薬製剤は有効成分が超微粉碎された形で存在し、すなわちここにおいて有効成分の粒度は20μm未満、特に10μm未満そして好都合には5μm未満であり、例えば超微粉碎された粉末およびスプレーの形で投与されるエアゾールである。超微粉碎された粉末は有効成分を単独で又は不活性担体、例えばラクトース共に、好都合には前記の噴射剤の一つと共に含んでなる。エアゾールは、適当な医薬として許容し得る液体相中、例えばエタノール又は水中又は対応する混合物中の有効成分の溶液、懸濁液又はエマルジョンであり、それらは必要により、他の医薬として許容し得る賦形剤、例えば非イオン又はアニオン界面活性剤、乳化剤および安定剤、および／又は他の種類の有効成分を含有でき、そしてそれらは噴射剤、例えば不活性剤、例えばブタンを、高圧下、又は通常の室温以下（例えば約-30℃～約+10℃で）常圧のもと好ましく沸とうする易揮発性液体、例えば少なくとも部分的にフッ素化されたポリハロゲン化低級アルカン、又はそのような液体の混合物を含んでなる。吸収により投与するために準備される形態にある医薬組成物の製造のため、対応する医薬組成物が噴射剤と共に適当な容器、例えばバハアル又は適当な噴霧装置、例えばバルブを備えた加圧ビン中に導入される。バルブは好ましくは計量バルブの形で設計されこのバルブは操作するとき有効成分の予じめ定められた用量に相当する容器含量の予じめ定められた量を分与する。完成した医薬投薬形態の製造のための手順は又、医薬組成物および噴射剤の適当量を容器に別個に導入しそしてそれらを共に混合するような手順であってよい。

【0060】有効成分の用量は、種々の因子、例えば有効性および有効成分の有効期間、治療すべき疾患又

はその症状の程度、投与方法、種、性別、年齢、温血動物の体重および／又は温血動物の個々の条件に依存し得る。通常の場合、約体重75kgの温血動物に対し、例えば経口投与の場合、推定日用量は約1mg～約150mg、特に約2.5mg～約50mgである。それらの用量は、例えば単一用量として又は幾つかの部分用量において、例えば10～50mgを投与できる。

【0061】この実施例は、上記本発明を説明する。温度は摂氏で与えられる。DMFはジメチルホルムアミドを意味し、酢酸エチルは酢酸エチルエステルを意味しそしてヘキサンは種々のヘキサンの異性体混合物（フルカにより製造）を示す。

【0062】

【実施例】例1: 4-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

10mlのジメキシエタンに溶解した0.87gの2, 2-ジエチルコハク酸(H. Lモアル等, Bull. Soc. Chim. 1964, 579～584)および0.32mlの塩化アセチルの混合物を85°で2時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて蒸発により濃縮する。残留物を各々30mlのトルエンで2回処理しそして再び蒸発により濃縮する。得られた無水物を25mlのジメキシエタンに吸収させ; 0.89gの3-(2-キノリニルメトキシ)アニリン[J. H. ムセル等, J. Med. Chem. 32(1989)1176～1183]および1.44gの酢酸ナトリウムを添加しそしてバッチを85°で2時間処理しそして蒸発により濃縮する。残留物を80mlの2N水性塩酸中に懸濁させそしてメタノールから結晶化させ表題化合物をm. p. 149～149.5°の無色結晶の形で得る。

IR(塩化メチレン): 3320, 3060, 2970, 2940, 2880, 2520, 1960, 1680, 1610, 1550, 1520, 1490, 1445, 1435, 1380, 1300, 1210, 1160, 1070, 970, 870, 830, 780, 750, 720, 690cm⁻¹。

例2: 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

10mlのジメキシエタンに溶解した0.44gの2, 2-ジエチルコハク酸および1.6mlの塩化アセチルの混合物を85°で2時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて蒸発により濃縮する。残留物を各々30mlのトルエンで2回処理しそして再び蒸発により濃縮する。得られた無水物を20mlのジメキシエタンに吸収させ; 0.51gの3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび0.75gの酢酸ナトリウムを添加しそしてバッチを20°で2時間攪拌しそして蒸発により濃縮する。残留物を80mlの2N水性塩酸中に懸濁させそして懸濁液を濾過する。沈殿物を水で洗いそしてメタノールから結晶化させ表題化合物をm. p. 151～153°の無色結晶の形で得る。IR(KBr): 3300, 2970, 2880, 1680, 1620, 1600, 1550, 1500, 1440, 1420, 1290, 1200, 1160, 1080, 940, 870, 850, 780, 680cm⁻¹。TLC(ヘキサン/酢酸エチル1:1): R_f = 0.17。

【0063】出発物質を次の如く調製する:

(a) 3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

1.8mlの5.4Mメタノール性ナトリウムメキシドを、25mlの無水メタノールに溶解した1.02gの3-アミノフェノールの溶液に添加し次いでバッチを20°で10分間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を2mlの無水DMFに吸収させ、次いで10mlの無水DMFに溶解した2.97gの2-ブロモメチル-7-クロロキノリン[R. ザムボニ, J. Med. Chem. 35(1992)3882～3844]の溶液を10°で滴下する。反応混合物を10°で2時間次いで20°で12時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を塩化メチレンに吸収させ、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させそして回転蒸発機を用いて濃縮乾固する。ヘキサン/酢酸エチルを用い200gのシリカゲルによる残留物のクロマトグラフィー精製により、表題化合物をオレンジ色のオイルの形で得、これは結晶化する、m. p. 87.5～88.5°。

例3: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミル]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸
90mlの塩化メチレンに溶解した2.14gの2, 2-ジエチルコハク酸および1.6mlの塩化オキサリルの混合物を30°で5時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて蒸発により濃縮する。残留物を10mlの塩化メチレンに吸収させ次いで45mlの塩化メチレンおよび45mlのピリジンに溶解した1.65gの3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンの溶液の中に注ぐ。反応混合物を20°で16時間攪拌しそして蒸発により濃縮する。残留物を150mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を濾過する。沈殿物を水で洗いそしてメタノールから結晶化させ表題化合物をm. p. 164～165°の無色の結晶(これは融解により赤色になる)を与える。IR(KBr): 3319, 2968, 1687, 1599, 1546, 1514, 1492, 1436, 1375, 1290, 1207, 1174, 1114, 1066, 965, 846, 774cm⁻¹。TLC(塩化メチレン/メタノール19:1): R_f = 0.25。

【0064】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-ブロモメチル-7-フルオロキノリン

21.58gのN-ブロモスクシンイミドおよび0.21gのアゾビスイソブチロニトリルを、150mlの四塩化炭素に溶解した13.03gの2-メチル-7-フルオロキノリン[Z. ソング等, J. Heterocyclic Chem. 30(1993)17～21]の溶液に加える。得られた懸濁液を27時間加熱還流し、濾過し次いで蒸発により濃縮する。ヘキサン/酢酸エチル9:1～7:3を用い残留物をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をm.

p. 101~102° の無色結晶の形で得る。

(b) 3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

1. 99gの炭酸ナトリウムを、150mlのアセトンに溶解した1. 36gの3-アミノフェノールの溶液に添加し次いでバッチを20° で15分間攪拌する。3. 0gの2-ブロモメチル-7-フルオロキノリン、4. 07gのカゼインカーボネートおよび0. 1gのヨウ化カリウムを混合物に加え、これを3時間加熱還流する。反応混合物を濾過し、沈殿物をアセトンで洗いそして濾液を蒸発により濃縮する。残留物を塩化メチレンに吸収させ、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥しそして蒸発により濃縮する。得られたオレンジ色オイルをヘキサン/酢酸エチル3:1を用い200gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をm. p. 88~89° の黄色固体の形で得る。

例4: 4-[3-(7-トリフルオロメチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

10mlのジメトキシエタンに溶解した0. 52gの2, 2-ジエチルコハク酸および1. 9mlの塩化アセチルの混合物を85° で2時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて蒸発により濃縮する。残留物を20mlのジメトキシエタン中に吸収させ、0. 64gの3-(7-トリフルオロメチル-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび1. 21gの酢酸ナトリウムを添加し次いでバッチを20° で3時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を80mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで沈殿物を濾過する。沈殿物を水で洗いそしてメタノールから結晶化させ表題化合物をm. p. 173~175° の無色の結晶の形で得る。IR (KBr): 3318, 2971, 1709, 1667, 1600, 1536, 1495, 1429, 1321, 1299, 1262, 1188, 1127, 1056, 895, 862, 773, 683cm⁻¹. TL C(ヘキサン/酢酸エチル1:1): R_f = 0. 30。

【0065】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-ブロモメチル-7-トリフルオロメチルキノリン

18. 26gのN-ブロモスクシンイミドおよび0. 2gのアゾビスイソブチロニトリルを、150mlの四塩化炭素に溶解した14. 45gの2-メチル-7-トリフルオロメチルキノリン[米国特許2432393(イーストマンコダック社, 1943)]の溶液に加える。得られた懸濁液を27時間加熱還流し、濾過し次いで蒸発により濃縮する。ヘキサン/酢酸エチル3:2を用い残留物をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をm. p. 71~72° の無色結晶の形で得る。

(b) 3-(7-トリフルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

3. 0gの炭酸ナトリウムを、200mlのアセトンに溶解した2. 0gの3-アミノフェノールの溶液に添加し次いで混合物を50° で15分間攪拌する。5. 2gの2-ブロモメチル-7-トリフルオロメチルキノリン、6. 1gのカゼインカーボネートおよび0. 1gのヨウ化カリウムをそれらに加え2時間加熱還流する。反応混合物を濾過し、沈殿物をアセトンで洗いそして濾液を蒸発により濃縮する。残留物をヘキサン/酢酸エチル3:2に吸収させ次いでシリカゲルで濾過する。濾液を蒸発により濃縮する。得られたオイルをヘキサン/酢酸エチル3:2を用い400gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をm. p. 85~86° の黄色固体の形で得る。

例5: 4-[7-(2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

1. 16gの2, 2-ジエチルコハク酸および4. 1mlの塩化アセチルの混合物を52° で2時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて濃縮する。残留物を各々50mlのトルエンで2回処理し次いで再び濃縮する。得られた無水物を20mlのジメトキシエタンに吸収させ、1. 0gの7-(2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミン[米国特許4719308(アメリカンホームプロダクツ, 1986)]および1. 37gの酢酸ナトリウムを添加し次いでバッチを85° で2時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を80mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を濾過する。沈殿物を水で洗い次いでメタノールから結晶化してm. p. 190~191° の無色結晶の形で表題化合物を得る。

例6: 4-[7-(フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

0. 67gの2, 2-ジエチルコハク酸および1. 85mlの塩化アセチルの混合物を52° で2時間攪拌を次いで回転蒸発器を用いて濃縮する。残留物を各々20mlのトルエンで2回処理し次いで再び濃縮する。得られた無水物を10mlのジメトキシエタンに吸収させ、0. 47gの7-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミンおよび0. 61gの酢酸ナトリウムを添加し次いでバッチを85° で2時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を40mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を濾過する。沈殿物を水で洗い次いでメタノールから結晶化してm. p. 196~198° の無色結晶の形で表題化合物を得る。

【0066】出発物質を次の如く調製する:

(a) 7-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミン0. 86gの2-アミノ-7-ヒドロキシーナフタレンを、10mlのメタノールに溶解した0. 13gのナトリウムの溶液に加え次いでバッチを室温で1時間攪拌する。メタノールを真空下で蒸発させ次いで残留物を13mlのDMFに溶解する。5mlのDMFに溶解し

た1. 3gの2-ブロモメチル-7-フルオロキノリン(例3a)の溶液を加え次いでバッチを室温で6時間攪拌する。100mlの水を添加後、得られた沈殿物を濾過により単離し次いで酢酸エチルから再結晶しm. p. 164. 5~165. 5° の薄い黄色結晶形の表題化合物を得る。

例7: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸

0. 95gの2, 2-ジエチルコハク酸および2. 6mlの塩化アセチルの混合物を52° で2時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて濃縮する。残留物を各々30mlのトルエンで2回処理し次いで再び濃縮する。得られた無水物を10mlのジメトキシエタンに吸収させ; 0. 6gの3-(7-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミン[=3-(7-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)アニリン]および0. 86gの酢酸ナトリウムを添加し次いでバッチを85° で2時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を塩化メチレン/メタノール95:5を用いシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。最初に幾分かの分画が得られこれは小量の不純物を含有する; 次いで生成物を含有する分画が溶出する。溶出液を減圧下で蒸発させ次いで残留物を酢酸エチルから再結晶し表題化合物をm. p. 132~134°Cのベージュ色結晶の形で得る。

【0067】出発物質を次の如く調製する:

(a) 3-(7-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミン

0. 86gの3-アミノチオフェノールを、10mlのメタノールに溶解した0. 13gのナトリウムの溶液に加え次いでバッチを室温で1時間攪拌する。メタノールを真空下で蒸発させ次いで残留物を13mlのDMFに溶解する。5mlのDMFに溶解した1. 3gの2-ブロモメチル-7-フルオロキノリンの溶液を加え次いでバッチを室温で6時間攪拌する。100mlの水を添加後、各々20mlの酢酸エチルを用いて3回抽出を行い次いで一緒にした抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過しそして回転蒸発器を用い濃縮後、残留物をエーテル/n-ペンタン1:1から再結晶し、表題化合物をm. p. 70~71° の薄い黄色の結晶形で得る。

例8: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル

ジエチルエーテルに溶解したジアゾメタンの溶液を、黄色が確立されたまま留まるまで、150mlのテトラヒドロフランに溶解した1. 9gの4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(例3)の溶液に0° で加える。黄色溶液を直ちに蒸発により濃縮し表題化合物を無色オイルの形で得、このオイルは冷蔵庫内で放置すると結晶化しこれはm. p. 93~93° を有する; IR(塩化メチレン): 1735cm⁻¹(C=O)。

例9: 例1~8に記載した化合物に準じて次の化合物を調製する:

(a) 4-[3-(6-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 125~130° , (b) 4-[3-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 150~152° , (c) 4-[3-(6-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (d) 4-[3-(8-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (e) 4-[3-(7-メチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 162~163° , (f) 4-[3-(6-メチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 175° , (g) 4-[3-(8-メチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (h) 4-[3-(7-メトキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 163~164° , (i) 4-[3-(6-メトキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (j) 4-[3-(8-メトキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (k) 4-[3-(7-ブロモ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 175° , (l) 4-[3-(7-ニトロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (m) 4-[3-(7-シアノ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (n) 4-[3-(7-メチルチオ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (o) 4-[3-(7-アセチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 164° , (p) 4-[3-(7-ベンジルオキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 89~95° , (q) 4-[3-(7-(2-フェニルエチルオキシ)-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (r) 4-[3-(7-(4-フェニルブチルオキシ)-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (s) 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 132~134° , (t) 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (u) 4-[3-(2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, (v) 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメチルスルホニル)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(過剰のm-クロロ過安息香酸を用い例7の化合物の酸化による), (w) 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメチルスルホニル)フェニルア

ミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(過剰のm-クロロ過安息香酸を用い例9tの化合物の酸化による), (x) 4-[3-(2-キノリニルメチルスルホニル)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(過剰のm-クロロ過安息香酸を用い例9uの化合物の酸化による), (y) 4-[7-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 196~198°, (z) 4-[7-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸
(aa) 4-[7-(2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸, m. p. 190~191°, (ab) 4-[N-(4-カルボキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル[1. 臭化4-カルボキシベンジルを用い3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)-アニリン, 例3bのN-アルキル化; 2. 得られたN-(4-カルボキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンと3-エチル-3-メトキシ-カルボニル-ペンタン酸(=2, 2-ジエチルコハク酸のメチル半エステル)との反応]
(ac) 4-[N-(3-カルボキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル[N-(3-カルボキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アミンから, 例9abに準ず], (ad) 4-[N-(2-カルボキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル[N-(2-カルボキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから, 例9abに準ず], (ae) 4-[N-(3-カルボキシプロピル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンの代りに, N-(3-カルボキシフェニル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンを用い例3に準ず), (af) 4-[N-メチル-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル(例3の4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸を用い, 2当量のNaHと反応させ次いで2当量のヨウ化メチルとの反応による), (ag) 4-[N-メチル-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(例9afの4-[N-メチル-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステルを用い(1) LiOH/メタノール/テトラヒドロフラン/水での加水分解によるか又は(2) アセトニトリルに溶解した3当量のトリメチルクロロシランと60°で反応させる), (ah) 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2, 2-ジメチルコハク酸を用い例3に準じる), m. p. 269~210°
(ai) 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2-エチル-2-メチル-4-オキシ酪酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2-エチル-2-メチルコハク酸を用い例3に準じる), m. p. 179~180°
(aj) 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノカルボニルメチル]-シクロペンタンカルボン酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2-(1-カルボニルシクロペンチル)-酢酸(Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 579-584)を用い例3に準じる), m. p. 187~188°
(ak) 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノカルボニルメチル]-シクロヘキサンカルボン酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2-(1-カルボキシシクロヘキシル)-酢酸(Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 579-584)を用い例3に準じる), m. p. 190~191°
(al) 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2, 2-ジメチルコハク酸を用い例2に準じる), (am) 4-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2-エチル-2-メチル-4-オキシ酪酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2-エチル-2-メチルコハク酸を用い例1に準じる), (an) 4-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジ-n-プロピル-4-オキシ酪酸(2, 2-ジエチルコハク酸の代りに2, 2-ジ-n-プロピルコハク酸を用い例1に準じる), (ao) 4-[3-(2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル(例1の化合物から, 例えばジアゾメタンを用いたエステル化による), (ap) 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステル(例2の化合物から, 例えばジアゾメタンを用いたエステル化による), (aq) 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸アミド(例9apの4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸メチルエステルから, 例えばNH₃との反応による), (ar) 4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメチルスルフィニル)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸(例えばm-クロロ過安息香酸を用い例9tの4-[3-(7-クロロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸の酸化による), (as) 4-[3-(6, 7-ジメチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸[2, 6, 7-トリメチルキノリン(Tetrahedron 39, 1983, 2831~2841)から出発し, 例3に準じる], m. p. 184°。
例10: 4-[3-(6-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸

0. 34gの2, 2ジエチルコハク酸および0. 2mlの塩化アセチルの混合物を52° で2時間攪拌し次いで回転蒸発器を用いて濃縮する。残留物を各々20mlのトルエンで2回処理しそして再び蒸発により濃縮する。得られた2, 2-ジエチルコハク酸無水物を、3mlのジクロロメタンに溶解し; 0. 2gの3-(6-フルオロ-2-キノリニルメチル)アニリンおよび3mlのピリジンを加え次いでバッチを室温で4時間攪拌し次いで100mlの水で加水分解する。有機相を分液ロート中で分離し次いで水性相を各々10mlのジクロロメタンで2回抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し次いで真空下で蒸発させた後、残留物をメタノールから再結晶し表題化合物をm. p. 125~130° の無色の結晶形で得る。

【0068】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-ブロモメチル-6-フルオロキノリン

11. 5gのN-ブロモコハク酸イミドおよび0. 1gのアゾビスイソブチロニトリルを、60mlのテトラクロロメタンに溶解した0. 7gの2-メチル-6-フルオロキノリン[ソング等, J. Heterocyclic Chem. 30(1993)17~21]の溶液に添加し、次いでバッチを7時間加熱還流し、濾過し次いで蒸発により濃縮する。残留物をヘキサン/酢酸エチル3:2を用いシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をm. p. 88~90° の黄色結晶形で得る。

(b) 3-(6-フルオロ-2-キノリニルメチル)アニリン

1. 74gの3-アミノフェノールを、15mlのメタノールに溶解した0. 3gのナトリウムの溶液に加え次いでバッチを室温で1時間攪拌する。メタノールを真空下で蒸発させ次いで残留物を30mlのジメチルホルムアミドに溶解する。12mlのジメチルホルムアミドに溶解した3. 0gの2-ブロモメチル-6-フルオロキノリンの溶液を加え次いでバッチを室温で12時間攪拌する。溶剤を真空下で蒸発させ次いで残留物に100mlの水を加える。バッチを酢酸エチル(各々15mlで2回)で抽出し次いで硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過し次いで真空下で溶剤を蒸発させた後、残留物をヘキサン/酢酸エチル1:1を用いシリカゲルでクロマトグラフィー処理し表題化合物を薄い黄色オイルの形で得る。1H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ=5. 33(s, 2H: CH₂), 6. 20-6. 39(m, 2H), 6. 43(m, 1H), 7. 04(m, 1H), 7. 42-7. 56(m, 2H), 7. 69(d, 1H), 8. 07(m, 1H), 8. 14(d, 1H)ppm。

例11: 4-[7-(6-フルオロ-2-キノリニルメチル)ナフト-2-イルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

1. 3gの2, 2-ジエチルコハク酸および0. 92gの7-(6-フルオロ-2-キノリニルメチル)ナフト-2-イルアミンから出発し、例6に準じて表題化合物をm. p. 191~196° のベージュ色結晶形で得る。

【0069】出発物質を次の如く調製する:

(a) 7-(6-フルオロ-2-キノリニルメチル)ナフト-2-イルアミン 5. 3gの2-アミノ-7-ヒドロキシナフタレンおよび8. 0gの2-ブロモメチル-6-フルオロキノリン(例10a)から出発し、例6(a)に準じて、表題化合物をえり; 1H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ=5. 45(s, 2H: CH₂), 6. 80(dd, 1H), 6. 85(d, 1H), 7. 10(d, 1H), 7. 40(dd, 1H), 7. 45(dd, 1H), 7. 52(dt, 1H), 7. 58(d, 1H), 7. 63(d, 1H), 7. 73(d, 1H), 8. 10(dd, 1H), 8. 14(d, 1H)ppm。

例12: 4-[3-(6-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

4. 48gの2, 2-ジエチルコハク酸および2. 40gの3-(6-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)アニリンから出発し、例7に準じて表題化合物をm. p. 117~120° のベージュ色結晶形で得る。

【0070】出発物質を次の如く調製する:

(a) 3-(6-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)アニリン

3. 49gの3-アミノチオフェノールおよび6. 70gの2-ブロモメチル-6-フルオロキノリン(例10(a))から出発して、例7(a)に準じて表題化合物をm. p. 69~73° の結晶形で得る。

例13: 4-[3-(8-フルオロ-2-キノリニルメチル)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸

4. 68gの2, 2-ジエチルコハク酸および2. 80gの3-(8-フルオロ-2-キノリニルメチル)アニリンから出発し、例10に準じて表題化合物をm. p. 150~152° のベージュ色の結晶形で得る。

【0071】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-8-フルオロキノリン

45. 6gのフルオロアニリンを450mlの2-ブタノールに投入し、次いで2-ブタノールに溶解したHClの6. 6モル溶液140mlおよび155. 6gのクロルアニルを加える。混合物を攪拌しながら加熱還流する。次いで、120mlの2-ブタノールに溶解した40. 0gのクロトンアルデヒドの溶液を反応混合物に滴下し次いでバッチを50分間加熱還流する。冷却後、溶剤を真空下で大量に蒸発させ、700mlのテトラヒドロフランを加え次いでバッチを30分間加熱還流する。冷却後、沈殿物を濾過により単離し次いで1lの2N水性水酸化ナトリウムを400mlのジクロロメタン間に分配する。有機相を濾別し次いで水性相を各々200mlのジクロロメタンで2回抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過しそして真空下で溶剤を蒸発させ次いでジクロロメタンを用いシリ

カゲルでクロマトグラフィー処理すると表題化合物を得る; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.80$ (s, 3H: CH_3), 7.31–7.44 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H) ppm.

(b) 2-ブロモメチル-8-フルオロキノリン

10gの2-メチル-8-フルオロキノリンおよび16.5gのN-ブロモスクシンイミドから出発し、例10(a)に準じて表題化合物をm. p. $89\sim 93^\circ$ の薄い黄色の結晶形で得る。

(c) 3-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ニトロベンゼン

0.67gの3-ニトロフェノールおよび1.15gの2-ブロモメチル-8-フルオロキノリンを、110mlのエチルメチルケトンに溶解し; 3.3gの炭酸ナトリウムおよび0.8gのヨウ化カリウムを加え次いでバッチを3時間加熱還流する。冷却後、濾過により固体を除去し次いで真空下で溶剤を蒸発させ、100mlのジクロロメタンを残留物に加え、バッチを水(各々20mlで2回)洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し次いで真空下で溶剤を除去し表題化合物を、ジクロロメタン/ヘキサンから再結晶後m. p. $128\sim 129^\circ$ の薄い黄色結晶形で得る。

(d) 3-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

1.2gの3-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)-ニトロベンゼンを40mlのテトラヒドロフランに溶解し; 3.5gのラネーニッケルを加え次いでバッチを室温および常圧で水素添加する。触媒を濾過し溶剤を真空下で蒸発させた後、残留物をジクロロメタン/ヘキサン/酢酸エチル6:3:1を用いシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をm. p. $94\sim 97^\circ$ の薄い黄色結晶形で得る。

例14: 4-[7-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

0.41gの2,2-ジエチルコハク酸および0.29gの7-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミンから出発し、例6に準じて表題化合物をm. p. $193\sim 196^\circ$ のベージュ色の結晶形で得る。

【0072】出発物質を次の如く調製する:

(a) 7-(8-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)ナフト-2-イルアミノ-7-ヒドロキシナフタレンおよび5.0gの2-ブロモメチル-8-フルオロキノリン[例13(b)]から出発し、例6(a)に準じて表題化合物をm. p. $141\sim 142^\circ$ のベージュ色の結晶形で得る。

例15: 4-[3-(8-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

4.97gの2,2-ジエチルコハク酸および3.15gの3-(8-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)アニリンから出発し、例7に準じて表題化合物をm. p. $113\sim 115^\circ$ のベージュ色の結晶形で得る。

【0073】出発物質を次の如く調製する:

(a) 3-(8-フルオロ-2-キノリニルメチルチオ)アニリン

2.72gの3-アミノチオフェノールおよび5.20gの2-ブロモメチル-8-フルオロキノリン(例13(b))から出発して、例7(a)に準じ表題化合物をm. p. $80\sim 83^\circ$ の結晶形で得る。

例16: 4-[3-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

例3に準じ、2,2-ジエチルコハク酸および3-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから表題化合物を得る。これは白色の個体の形で得る; $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, DMSO, δ (ppm) = 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.80 (m, 4H), 0.80 (t, 6H)。

【0074】出発物質を次の如く調製する。

(a) 2-メチル-6,7-ジフルオロキノリン

3,4-ジフルオロキノリンから出発し、例13(a)に準じ2-ブタノール中クロトンアルデヒドおよびクロルアニルとの反応によって表題化合物を得る(J. Heterocycl. Chem. 30(1993)17~21を参照)。

(b) 3-(6,7-ジニトロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン2-メチル-6,7-ジフルオロキノリンから出発し、例3(a)[NBS-ブロム化]および例3(b)[3-アミノフェノールとの反応]に準じて表題化合物を得る: $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, DMSO, δ (ppm) = 8.42 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.20 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.08 (s, 2H)。

例17: 4-[N-(4-カルボニル-2-メトキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)-フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

0.12gの4-[N-(4-メトキシカルボニル-2-メトキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)-フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸メチルエステル(例17A)および2mlの10N水酸化ナトリウム溶液を、水/メタノール/テトラヒドロフラン1:1:1中20時間加熱還流する。次いで1N HClを加えバッチをpH約2に調節し次いで塩化メチレン/イソプロパノール4:1で3回抽出する。一緒にした有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)次いで蒸発により濃縮する。残留物をジエチ

ルエーテルで攪拌し、濾過し次いで乾燥し白色非晶質固体を得る; $^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, デルタ(ppm)=8.40(d, 2H), 8.05(dd, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.2-7.5(m, 4H), 7.0(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.75(m, 1H), 5.37(s, 2H), 4.80(s, 2H), 3.68(s, 3H), 2.30(s, 2H), 1.50(q, 4H), 0.6(t, 6H)。

例17A: 4-[N-(4-メトキシカルボニル-2-メトキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸メチルエステル

0.1gの3-エチル-3-メトキシカルボニル-ペンタン酸(=2,2-ジエチルコハク酸のメチル半エステル; Bull. Soc. Chim. 1964, 828参照), 0.38gのN-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩および0.24gの4-ジメチルアミノ-ピリジンを、20mlの塩化メチレンに溶解した0.22gのN-(4-メトキシカルボニル-2-メトキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニル-メトキシ)アニリンの溶液に加える。反応混合物を室温で72時間攪拌する。100mlの酢酸エチルを反応混合物に加え、次いで得られた不透明な溶液を水で1回次いで飽和塩化ナトリウムで1回洗い、乾燥し(硫酸マグネシウム)次いで蒸発により濃縮する。残留物をシリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル3:2)で精製し表題化合物をオイルの形で得る; $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz; CDCl_3 , デルタ(ppm)=8.17(d, 1H), 7.83(dd, 1H), 7.70(d, 1H), 7.55(d, 2H), 7.40-7.18(m, 4H), 6.95(dd, 1H), 6.65(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.90(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.70(2s, 6H), 2.37(s, 2H), 1.60(q, 4H), 0.65(t, 6H)。

【0075】出発物質を次の如く調製する:

(a) N-(4-メトキシカルボニル-2-メトキシベンジル)-3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

50mlのエチルメチルケトンに溶解した0.536gの3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン、0.518gの3-メトキシ-4-ブロモメチル-安息香酸メチルエステル、1.0gの炭酸ナトリウムおよび6.2gのヨウ化カリウムから成る混合物を、アルゴン雰囲気下18時間加熱還流する。

【0076】次いで反応混合物を濾過し次いで蒸発により濃縮する。残留物をシリカゲル(ヘキサン/酢酸エチル3:2)で精製し表題化合物をオイルの形で得る; $^1\text{H-NMR}$, 200 MHz, CDCl_3 , デルタ(ppm)=8.12(d, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.5-7.7(m, 4H), 7.25-7.35(m, 2H), 7.05(t, 1H), 5.30(s, 2H), 4.35(s, 2H), 3.90(2s, 6H)。

例18: 4-[3-(7-ベンジルオキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

2,2-ジエチルコハク酸および3-(7-ベンジルオキシ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから出発し、例3に準じて表題化合物を得る。m. p. 89~95° のわずかに帯黄色の結晶を得る。IR(KBr): 3325, 2966, 1689, 1599, 1545, 1512, 1492, 1436, 1380, 1208, 1157, 1024, 842, 775, 695 cm^{-1} 。

【0077】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-7-ベンジルオキシキノリン

3-ベンジルオキシキノリンから出発し、例13(a)に準じ2-ブタノール中のクロトンアルデヒドおよびクロルアニルとの反応によって表題化合物を得る(J. Heterocycl. Chem. 30(1993)17~21参照)。

(b) 3-(7-ベンジルオキシ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

2-メチル-7-ベンジルオキシキノリンから出発し、例3(a)[NBS-ブロム化]および例3(b)[3-アミノフェノールとの反応]に準じ表題化合物を得る; m. p. 115~117° の帯黄色の結晶形が得られる。

例19: 4-[3-(7-ヒドロキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

0.37gの4-[3-(7-ベンジルオキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸(例18)、2mlのトリエチルアミン、0.0185gのパラジウム/活性化木炭触媒および10mlのテトラヒドロフランから成る混合物を常圧下で3時間水素添加する。次いで反応混合物を濾過し次いで蒸発により濃縮する。残留物を塩化メチレン/メタノール95:5および9:1を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。表題化合物をわずかに帯黄色の非晶質固体の形で得る; $^1\text{H-NMR}$, 400 MHz, DMSO, デルタ(ppm)=10.3(s, 1H), 8.20(d, 1H), 7.28(m, 2H), 7.25(d, 1H), 7.1-7.18(m, 3H), 6.65(dd, 1H), 5.22(s, 2H), 2.47(s, 2H), 1.49(m, 4H), 0.78(t, 6H)。

例20: 4-[3-(7-ブロモ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸
2gの3-(7-ブロモ-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび1.9gの2,2-ジエチルコハク酸無水物(蒸留により精製されたもの)を、28mlのピリジン中20° で72時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を25mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を20° で30分間攪拌し次いで濾過する。沈殿物を水で洗い次いでエタノールから再結晶しm. p. 175° の無色の結晶形を得る、IR(ヌジョール): 特に3600-2100, 3308, 1710, 1670, 1610, 1600, 1497 cm^{-1} 。

【0078】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-7-ブロモ-キノリン-1-オキシド

75mlのCH₂Cl₂に溶解した10.05gのm-クロロ過安息香酸の溶液を、75mlのn-ヘキサンに溶解した7.09gの2-メチル-7-ブロモ-キノリン[C. M. レール, J. Org. Chem. 42(5)(1977)911~913]の溶液に30分にわたって滴下し、次いでバッチを20°で16時間攪拌する。次いで酢酸エチルで希釈し、K₂CO₃、Na₂S₂O₃ およびNaClの各2N水性溶液で連続して洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶して精製する。

(b) 2-クロロメチル-7-ブロモ-キノリン

6.5mlのトルエンに溶解した5.7mlのベンゼンスルホニルクロリドの溶液を、32mlのトルエンに溶解した5gの2-メチル-7-ブロモ-キノリン-1-オキシドの溶液に、攪拌しながら、1時間にわたって滴下し、次いでバッチを50°で16時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルに吸収させ、NaHCO₃およびNaClの各2N水性溶液で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物をシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエンで溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発して濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶し更に精製する。

(c) 3-(7-ブロモ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

0.32gのNaH(95%)を、30mlのDMFに溶解した1.38gの3-アミノフェノールの溶液に0°で加え次いでバッチを0°で30分間攪拌する。固体形の3.2gの2-クロロメチル-7-ブロモ-キノリンをそこに加え次いでバッチを0°で更に1時間攪拌し次いで20°で更に1時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルで希釈し、水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を250gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル95:5で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶して更に精製する。

例21: 4-[3-(6,7-シクロペンタノ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

2.48gの3-(6,7-シクロペンタノ-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび2.67gの2,2-ジエチルコハク酸無水物(蒸留により精製されたもの)を、40mlのピリジン中20°で72時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を25mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を20°で30分間攪拌し次いで濾過する。沈殿物を水で洗い次いでエタノールから再結晶しm. p. 180°の無色の結晶形を得る、IR(ヌジオール): 特に3600-2200, 3325, 1683, 1600, 1542cm⁻¹。

【0079】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-6,7-シクロペンタノ-キノリン-1-オキシド

120mlのCH₂Cl₂に溶解した19.9gのm-クロロ過安息香酸の溶液を、120mlのCH₂Cl₂に溶解した11.6gの2-メチル-6,7-シクロペンタノ-キノリン[リンドネール等, Monatsh. Chem. 72(1939)354, 356]の溶液に30分にわたって滴下し、次いでバッチを20°で16時間攪拌する。次いで酢酸エチルで希釈し、K₂CO₃、Na₂S₂O₃ およびNaClの各2N水性溶液で連続して洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテルから再結晶して精製する。

(b) 2-クロロメチル-6,7-シクロペンタノ-キノリン

12mlのトルエンに溶解した9.47mlのベンゼンスルホニルクロリドの溶液を、100mlのトルエンに溶解した7.32gの2-メチル-6,7-シクロペンタノ-キノリン-1-オキシドの溶液に、攪拌しながら、1時間にわたって滴下し、次いでバッチを50°で16時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルに吸収させ、NaHCO₃およびNaClの各2N水性溶液で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を250gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエンおよびトルエン/酢酸エチルで溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発して濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテルから再結晶し更に精製する。

(c) 3-(6,7-シクロペンタノ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

0.313gのNaH(95%)を、30mlのDMFに溶解した1.35gの3-アミノフェノールの溶液に0°で加え次いでバッチを0°で30分間攪拌する。固体形の2.66gの2-クロロメチル-6,7-シクロペンタノ-キノリンをそこに加え次いでバッチを0°で更に1時間攪拌し次いで20°で更に1時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルで希釈し、水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を100gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル95:5および95:1で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶して更に精製する。

例22: 4-[3-(7-トリフルオロメトキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

1.65gの3-(7-トリフルオロメトキシ-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび1.52gの2,2-ジエチルコハク酸無水物を、26mlのピリジン中20°で72時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を16mlの

2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を20°で30分間攪拌し次いで濾過する。沈殿物を水で洗い次いでエタノールから再結晶しm. p. 172°の結晶形を得る、IR(ヌジュール): 特に3600-2500, 3330, 1690, 1595, 1545cm⁻¹。

【0080】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-7-トリフルオロメトキシ-キノリン

4. 85gの3-トリフルオロメトキシアニリンを、31. 5mlの2-ブタノールに溶解し; 2-ブタノールに溶解した11mlの4. 8NHClおよび6. 22gの2, 3-ジクロロ-1, 4-ナフトキノンを添加し次いでバッチを加熱還流する。6. 5mlの2-ブタノールに溶解した2. 74mlのクロトンアルデヒドの溶液を50分にわたって滴下し、次いでバッチを加熱還流下20分間攪拌する。次いで、蒸発により濃縮し、更に35mlの2-ブタノールを加え次いで蒸発による濃縮の手順をくりかえす。表題の塩酸塩を、メタノール/テトラヒドロフランから2回蒸発残留物を再結晶することにより精製した形で得る。表題化合物を遊離にするため、前記塩酸塩を水に懸濁させ、1N水性NaOHで塩基性にし次いで水性相を酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を飽和水性NaCl溶液で中性にし、Na₂ SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物の形で得られた表題化合物を精製することなく次の工程で用いる。

(b) 2-メチル-7-トリフルオロメトキシ-キノリン-1-オキシド

30mlのCH₂ Cl₂に溶解した4. 15gのm-クロロ過安息香酸の溶液を、30mlのCH₂ Cl₂に溶解した3gの2-メチル-7-トリフルオロメトキシ-キノリンの溶液に30分にわたって滴下し、次いでバッチを20°で16時間攪拌する。次いで酢酸エチルで希釈し、K₂ CO₃, Na₂ S₂ O₃ およびNaClの各2N水性溶液で連続して洗い、Na₂ SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂ Cl₂ / エーテルから再結晶して精製する。

(c) 2-クロロメチル-7-トリフルオロメトキシ-キノリン

3. 5mlのトルエンに溶解した2. 68mlのベンゼンスルホニルクロリドの溶液を、35mlのトルエンに溶解した2. 53gの2-メチル-7-トリフルオロメトキシ-キノリン-1-オキシドの溶液に、攪拌しながら、1時間にわたって滴下し、次いでバッチを50°で16時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルに吸収させ、NaHCO₃ およびNaClの各2N水性溶液で洗い、Na₂ SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物をシリカゲル(100g)でクロマトグラフィー処理する。トルエンで溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発して濃縮し表題化合物を得、これを更に直接処理する。

(d) 3-(7-トリフルオロメトキシ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

0. 175gのNaH(95%)を、20mlのDMFに溶解した0. 754gの3-アミノフェノールの溶液に0°で加え次いでバッチを0°で30分間攪拌する。固体形の1. 78gの2-クロロメチル-7-トリフルオロメトキシ-キノリンを加え次いでバッチを0°で更に1時間攪拌し次いで20°で更に1時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルで希釈し、水で洗い、Na₂ SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を100gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル98:2および95:5で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂ Cl₂ / エーテル/ヘキサンから再結晶して更に精製する。

例23: 4-[3-(7-アセチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸

0. 36gの3-(7-アセチル-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび0. 385gの2, 2-ジエチルコハク酸無水物を、5mlのピリジン中20°で72時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を5mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を20°で30分間攪拌し次いでフィルター上に留まった残留物を真空下20°で乾燥する。得られた粗製生成物を50gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。(トルエン/酢酸エチル1:1および酢酸エチルで溶出した)生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し次いで蒸発残留物をCH₂ Cl₂ / メタノール/アセトン混合物から再結晶し表題化合物をm. p. 164°の結晶形で得る、IR(ヌジュール): 特に3600-2100, 3350, 1675, 1600cm⁻¹。

【0081】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-7-アセチル-キノリン

13. 5gの3-アミノアセトフェンを、115mlの2-ブタノールに溶解し; 2-ブタノールに溶解した40mlの4. 8NHClおよび22. 7gの2, 3-ジクロロ-1, 4-ナフトキノンを添加し次いでバッチを加熱還流する。24mlの2-ブタノールに溶解した10mlのクロトンアルデヒドの溶液を50分にわたって滴下し、次いでバッチを加熱還流下20分間攪拌する。次いで、蒸発により濃縮乾固し、蒸発残留物を酢酸エチルに溶解し、NaOH およびNaClの1N水性溶液で洗い、Na₂ SO₄で乾燥し次いで蒸発により粗製表題化合物を得、これを直接更に処理する。

(b) 2-メチル-7-アセチル-キノリン-1-オキシド

50mlのCH₂ Cl₂に溶解した5gのm-クロロ過安息香酸の溶液を、30mlのCH₂ CH₂に溶解した4. 2gの

粗製2-メチル-7-アセチル-キノリンの溶液に30分にわたって滴下し、次いでバッチを20°で16時間攪拌する。次いで酢酸エチルで希釈し、K₂CO₃、Na₂S₂O₃ およびNaClの各2N水性溶液で連続して洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を100gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。酢酸エチル/メタノール95:5で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶して精製する。

(c) 2-クロロメチル-7-アセチル-キノリン

2mlのトルエンに溶解した1.07mlのベンゼンスルホニルクロリドの溶液を、15mlのトルエンに溶解した0.8gの2-メチル-7-アセチル-キノリン-1-オキシドの溶液に、攪拌しながら、1時間にわたって滴下し、次いでバッチを50°で16時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルに吸収させ、NaHCO₃ およびNaClの各2N水性溶液で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を100gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル9:1で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発して濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶し更に精製する。

(d) 3-(7-アセチル-2-キノリニルメトキシ)アニリン

30mgのNaH(95%)を、2.5mlのDMFに溶解した0.13gの3-アミノフェノールの溶液に0°で加え次いでバッチを0°で30分間攪拌する。固体形の0.25gの2-クロロメチル-7-アセチル-キノリンを加え次いでバッチを0°で更に1時間攪拌し次いで20°で更に1時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルで希釈し、水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を25gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル85:15で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これを更に直接反応させる。

例24: 4-[3-(6-メチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸
2.05gの3-(6-メチル-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび2.42gの2,2-ジエチルコハク酸無水物を、30mlのピリジン中20°で72時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を25mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を20°で30分間攪拌し次いで濾過する。沈殿物を水で洗い次いでエタノールから再結晶しm. p. 175°の無色の結晶形を得る、IR(ヌジオール): 特に3600-2600, 3330, 1685, 1545cm⁻¹。

【0082】出発物質を次の如く調製する:

(a) 3-(6-メチル-2-キノリニルメトキシ)アニリン

0.43gのNaH(95%)を、30mlのDMFに溶解した1.85gの3-アミノフェノールの溶液に0°で加え次いでバッチを0°で30分間攪拌する。固体形の3.2gの2-クロロメチル-7-メチル-キノリン(カナダ特許8,577,33Pおよび米国特許3,829,573参照)を加え次いでバッチを0°で更に1時間攪拌し次いで20°で更に1時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルで希釈し、水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を250gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル95:5で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶して更に精製する。

例25: 4-[3-(6,7-ジメチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2,2-ジエチル-4-オキソ酪酸

1.65gの3-(6,7-ジメチル-2-キノリニルメトキシ)アニリンおよび1.85gの2,2-ジエチルコハク酸無水物を、25mlのピリジン中20°で72時間攪拌し次いで蒸発により濃縮する。残留物を25mlの2N水性塩酸に懸濁させ次いで懸濁液を20°で30分間攪拌し次いで濾過する。沈殿物を水で洗い次いでエタノールから再結晶しm. p. 184°の結晶形を得る、IR(ヌジオール): 特に3600-2500, 3320, 1680, 1600, 1547cm⁻¹。

【0083】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2,6,7-トリメチル-キノリン-1-オキシド

80mlのCH₂Cl₂に溶解した15.8gのm-クロロ過安息香酸の溶液を、80mlのCH₂Cl₂に溶解した8.6gの2,6,7-トリメチル-キノリン[A. G. オスボン, Tetrahedron 39(17)(1982)2831~2841]の溶液に30分にわたって滴下し、次いでバッチを20°で16時間攪拌する。次いで酢酸エチルで希釈し、K₂CO₃、Na₂S₂O₃ およびNaClの各2N水性溶液で連続して洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂/エーテル/ヘキサンから再結晶して精製する。

(b) 2-クロロメチル-6,7-ジメチル-キノリン

10mlのトルエンに溶解した9.4mlのベンゼンスルホニルクロリドの溶液を、60mlのトルエンに溶解した6.35gの2,6,7-トリメチル-キノリン-1-オキシドの溶液に、攪拌しながら、1時間にわたって滴下し、次いでバッチを50°で16時間攪拌する。次いでこれを酢酸エチルに吸収させ、NaHCO₃ およびNaClの各2N水性溶液で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を250gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル99:1で溶出した生成物含有分画を一緒にし次いで蒸発して

濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂ / エーテル / ヘキサンから再結晶し更に精製する。

(c) 3-(6, 7-ジメチル-2-キノリニルメトキシ)アニリン

0.35gのNaH(95%)を、30mlのDMFに溶解した1.51gの3-アミノフェノールの溶液に0°で加え次いでバッチを0°で30分間攪拌する。固体形の2.8gの2-クロロメチル-6, 7-ジメチル-キノリンを加え次いでバッチを0°で更に1時間攪拌し次いで20°で更に1時間攪拌する。次いで酢酸エチルで希釈し、水で洗い、Na₂SO₄で乾燥し次いで蒸発により濃縮する。蒸発残留物を250gのシリカゲルでクロマトグラフィー処理する。トルエン/酢酸エチル95:5および9:1で溶出した生成物含有分画を一緒に次いで蒸発により濃縮し表題化合物を得、これをCH₂Cl₂ / エーテルから再結晶して更に精製する。

例26: 4-[3-(7-メチル-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸
2, 2-ジエチルコハク酸無水物および3-(7-メチル-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 162~163° 無色の結晶で得る。

【0084】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2, 7-ジメチル-キノリン-1-オキシド

2, 7-ジメチルキノリン[Z. ソング等, J. Heterocyclic Chem. 30(1993)17~21]から例20(a)に準じ表題化合物をm. p. 65~66° の明かるい褐色の結晶として得る。

(b) 2-クロロメチル-7-メチル-キノリン

2, 7-ジメチル-キノリン-1-オキシドから例20(b)に準じ表題化合物をm. p. 75~76° の無色の結晶で得る。

(c) 3-(7-メチル-2-キノリニルメトキシ)アニリン

2-クロロメチル-7-メチルキノリンおよび3-アミノフェノールから例20(c)に準じ表題化合物をm. p. 97~98° のベージュ色の結晶で得る。

例27: 4-[3-(7-メトキシ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキソ酪酸
2, 2-ジエチルコハク酸無水物および3-(7-メトキシ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 163~164° 無色の結晶で得る。

【0085】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-7-メトキシ-キノリン-1-オキシド

2-メトキシ-7-メトキシ-キノリン[Z. ソング等, J. Heterocyclic Chem. 30(1993)17~21]から例20(a)に準じ表題化合物をm. p. 103~104° のベージュ色の結晶として得る。

(b) 2-クロロメチル-7-メトキシ-キノリン

2-メチル-7-メトキシ-キノリン-1-オキシドから例20(b)に準じ表題化合物をm. p. 64~65° の無色の結晶で得る。

(c) 3-(7-メトキシ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

2-クロロメチル-7-メトキシ-キノリンおよび3-アミノフェノールから例20(c)に準じ表題化合物をm. p. 96~97° のベージュ色の結晶で得る。

例28: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジメチル-4-オキソ酪酸
2, 2-ジエチルコハク酸無水物および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 209~210° の無色の結晶で得る。

例29: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2-エチル-2-メチル-4-オキソ酪酸

2-エチル-2-メチルコハク酸無水物および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 179~180° の無色の結晶で得る。

例30: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノカルボニルメチル]-シクロペンタンカルボン酸

1-(カルボキシシクロペンチル)酢酸無水物(例1に準じ塩化アセチルを用い酸から得る)および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 187~188° のベージュ色結晶で得る。

例31: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノカルボニルメチル]-シクロヘキサンカルボン酸

1-(カルボキシシクロヘキシル)酢酸無水物(例1に準じ塩化アセチルを用い酸から得る)および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 190~191° のベージュ色結晶で得る。

例32: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジプロピル-4-オキソ酪酸

2, 2-ジプロピルコハク酸無水物および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に

記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 155~156° のベージュ色の結晶で得る。

例33: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸 2, 2-ジエチルコハク酸無水物(H. リーモール等, Bull. Soc. Chim. 1964, 579および828の指示に従って調製)および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 156~157° の無色の結晶で得る。

例34: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸 2, 2-ジエチルコハク酸無水物および3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリンから、例20に記載した化合物に準じ、表題化合物をm. p. 166~167° の無色の結晶で得る。

【0086】出発物質を次の如く調製する:

(a) 2-メチル-7-フルオロ-キノリン-1-オキシド

2-メチル-7-フルオロ-キノリン[Z. ゾング等, J. Heterocyclic Chem. 30(1993)17~21]から例20(a)に準じ表題化合物をm. p. 82~83° のベージュ色の結晶として得る。

(b) 2-クロロメチル-7-フルオロ-キノリン

2-メチル-7-フルオロ-キノリン-1-オキシドから例20(b)に準じ表題化合物をm. p. 70~71° のベージュ色の結晶で得る。

(c) 3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)アニリン

2-クロロメチル-7-フルオロ-キノリンおよび3-アミノフェノールから例20(c)に準じ表題化合物をm. p. 92~93° のベージュ色の結晶で得る。

【0087】例35: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸のNa塩(1. 4H₂O)

17. 65gの4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸を、200mlのテトラヒドロフランに溶解し次いで20. 08mlの水酸化ナトリウム溶液を加える。溶液を蒸発により濃縮し、ジクロロメタン中に懸濁させ次いで再び蒸発により濃縮する。残留物を200mlのジクロロメタンと共に15分間攪拌し、次いで冷却しそして混合物を吸引濾過し表題化合物をm. p. 118~120° の無色の粉末形で得る。

【0088】例36: 4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸のK塩(2. 6H₂O)

17. 65gの4-[3-(7-フルオロ-2-キノリニルメトキシ)フェニルアミノ]-2, 2-ジエチル-4-オキシ酪酸を、200mlのテトラヒドロフランに溶解し次いで20. 08mlの水酸化カリウム溶液を加える。溶液を蒸発により濃縮し、ジクロロメタン中に懸濁させ次いで再び蒸発により濃縮する。残留物を200mlのジクロロメタンと共に15分間攪拌し、次いで冷却しそして混合物を吸引濾過し表題化合物をm. p. 114~116° の無色の粉末形で得る。

【0089】例A~G: 医薬組成物

語句「有効成分」は以下において、遊離形態又は医薬として許容し得る塩の形態にある式Iの化合物、特に先の実施例の一の生成物として記載される如く化合物を意味するものとして理解されるべきである。

例A: 噴射剤を含んでなり、固体エアロゾルを形成しそして0. 1重量%の有効成分を含んでなる吸入懸濁薬

組成物 重量%

有効成分, 超微粉碎 0. 1

ソルビタントリオレート 0. 5

噴射剤A(トリクロロトリフルオロエタン) 4. 4

噴射剤B(ジクロロジフルオロメタン) 15. 0

および

1, 2-ジクロロテトラフルオロエタン) 80. 0

湿分の押し出しと共に、通常のホモジナイザーを用い、ソルビタントリオレートを添加して有効成分をトリクロロトリフルオロエタンに懸濁させ、次いで懸濁液を計量バルブを備えたエアゾール容器内に導入する。容器を閉じそして噴射剤Bを用い加圧下で充てんする。

【0090】例B: 吸入に適した、Na又はKの塩の形にある有効成分の約2%水性溶液

組成物

有効成分(K又はNa塩) 2000mg

エチレンジアミン四酢酸のジナトリウム塩 10mg

塩化ベンズアルコニウム 10mg

新たな蒸留水を加えて 100mlとする

噴射剤 必要に応じ

有効成分を約60mlの新たに蒸留水に溶解し、次いで安定剤(エチレンジアミンの四酢酸のジナトリウム塩)および保存剤(塩化ベンズアルコニウム)を加える。全ての成分を完全に溶解したら、得られた溶液を100mlに仕上げ次いで小さな複数の加圧ビンに導入する。ビンを気密の方法で閉じる。噴射剤を、要求の如く、加圧下気圧形で又は液体形で加える。

【0091】成分C: 0.05重量%の有効成分を含んでなる軟膏剤

組成物 重量%

有効成分 0.05

リセリン 45.00

パラフィン油 19.60

セチルアルコール 5.00

蜜ろう 5.00

ソルビタンセスキオレエート 5.00

ヒドロキシ安息香酸エステル 0.20

脱イオン水 20.15

脂肪物質および乳化剤を共に溶融する。防腐剤を水に溶解し次いで溶液を乳化により高温で脂肪メルトに配合する。冷却後、脂肪メルトの部分中の有効成分の懸濁液をエマルジョンに配合する。

【0092】例D: 各々50mgの有効成分を含有する錠剤

組成物(10000個の錠剤)

有効成分 500.0g

ラクトース 500.0g

ジャガイモデンプン 352.0g

ゼラチン 8.0g

タルク 60.0g

ステアリン酸マグネシウム 10.0g

シリカ(高分散) 20.0g

エタノール q. s.

ラウリル

有効成分をラクトースおよび292gのジャガイモデンプンと混合し、混合物をゼラチンのエタノール性溶液で湿潤させ次いで篩を通して粒状化する。乾燥後、残りのジャガイモデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびシリカを混合し、混合物を圧縮し、各々有効成分含有量50.0mgを有する145mgの錠剤を得、これは所望により、微細投与のため切り目を設けることもできる。

【0093】例E: 各々有効成分100mgを含有するフィルム塗布錠剤

組成(10,000個のフィルム塗布錠剤)

有効成分 100.0g

ラクトース 100.0g

トウモロコシデンプン 70.0g

タルク 8.50g

ステアリン酸マグネシウム 1.50g

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2.36g

セラック 0.64g

水 適量

塩化メチレン 適量

有効成分、ラクトース、および40gのコーンスターチを混合し、ペースト(15gのコーンスターチおよび水から加温してうる)で湿潤化し次いで造粒する。顆粒を乾燥し、残りのトウモロコシデンプン、タルクおよびステアリン酸カルシウムを添加し、顆粒と混合する。混合物を圧縮し、錠剤(重量:280mg)を得、これをヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびセラックの塩化メチレン溶液でコートする(被覆錠剤の最終重量:283mg)。

【0094】例F: 各々100mgの有効成分を含んでなる硬ゼラチンカプセル剤

組成物(1000個のカプセル)

有効成分 100.0g

ラクトース 250.0g

マイクロクリスタリンセルロース 30.0g

ラウリル硫酸ナトリウム 2.0g

ステアリン酸マグネシウム 8.0g

ラウリル硫酸ナトリウムを0.2mmのメッシュ径を有する篩を通し凍結乾燥有効成分上に置く。二種の成分を

密に混合する。次いで最初にラクトースを0.6mmのメッシュ径を有する篩を通して添加し次いでマイクロクリスタリンセルロースを0.9mmのメッシュ径を有する篩を通して添加する。全ての四成分を10分間密に混合する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを0.8mmのメッシュ径を有する篩を通して添加する。更に混合(3分)後、得られた配合物の390mg部分をサイズ0の硬ゼラチンカプセルに導入する。

【0095】例G: 2.5mlのアンプルに対し5mgの有効成分を含んでなる注射又は注入溶液

組成物(1000個のアンプル)

有効成分 5.0g

塩化ナトリウム 22.5g

ホスフェート緩衝液(pH: 7.4) 300.0g

脱イオン水を加えて 2500.0mlとする

有効成分および塩化ナトリウムを1000mlの脱イオン水に溶解する。溶液をマイクロフィルターを通して濾過する。ホスフェート緩衝液を濾液に加え次いで混合物を脱イオン水で2500mlにする。単位用量形態を調製するため、混合物の2.5ml部分をガラスアンプルに導入し、次いでこれは各々有効成分5mgを含んでなる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C O 7 D 221/06				
221/16				
(72)発明者	アンドレアス ベック			
	ドイツ連邦共和国, 79108	フライブルク,		
	ロイテバッハガッセ 40			
(72)発明者	マルク ゲルスパッヒャー			
	スイス国, 5200	ブルック, ブッヘンベーク 15		